

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 18 OCT 2004

WIPO

PCT



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts LAB-001 PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE 03/02249	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 04.07.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 04.07.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK G01N33/50		
Anmelder PRIORNTYPE GMBH AT AL.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 2 Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:
 - I ☒ Grundlage des Bescheids
 - II ☐ Priorität
 - III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
 - IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
 - V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
 - VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
 - VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
 - VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 13.01.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 14.10.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Bevollmächtigter Bediensteter van der Kooij, M Tel. +31 70 340-4606 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-13 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-7 eingegangen am 30.09.2004 mit Schreiben vom 28.09.2004

Zeichnungen, Blätter

1/4-4/4 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☒ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☒ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☒ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☒ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☒ Ansprüche, Nr.: 8 and 9
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 03/02249

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- | | |
|--------------------------------|---------------------|
| 1. Feststellung | |
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-7 |
| | Nein: Ansprüche - |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche - |
| | Nein: Ansprüche 1-7 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-7 |
| | Nein: Ansprüche: - |

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Zu Punkt II

Priorität

Der Internationale Vorläufiger Prüfungsbericht wird erstellt davon ausgehend, daß die Priorität der Anmeldung gültig ist. Der Anmelder wird jedoch darauf hingewiesen, daß Dokumente die im internationalen Recherchenbericht als "E" oder "P,X" zitiert sind, in der nationalen/regionalen Prüfungsphase relevant werden können.

Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

V-1). Der Stand der Technik.

In diesem Bescheid werden folgende, im Recherchenbericht zitierte Dokumente (D) genannt; die Numerierung wird auch im weiteren Verfahren beibehalten:

D1: WO-A-0029850

D2: WO-A-0107473

D3: C. Hetényi, et al., *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 12th of April 2002, Vol. 292(4), Seiten 931-936.

D4: L.O. Tjernberg, et al., *The Journal of Biological Chemistry*, 1997, Vol. 272(9), Seiten 12601-12605.

D5: E.M. Sigurdsson, et al., *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 2000, Vol. 59(1), Seiten 11-17.

D6: C. Soto, et al., *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1996, Vol. 226, Seiten 672-680.

D7: WO-A-0107474

V-2). Artikel 33(2) PCT.

In keiner Offenbarung wird das erfindungsgemäße Verfahren zum Nachweis pathologisch veränderter Prionproteine (PrP^{Sc}) unter Verwendung der erfindungsgemässen β -Faltblatt-bindenden Moleküle beschrieben.

Die Ansprüche 1 und 5 sowie die auf diese zurückbezogenen Ansprüche 2 bis 4 bzw.

Ansprüche 6 und 7 sind somit neu gegenüber D1 bis D7.

V-3). Artikel 33(3) PCT.

Die vorliegende Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des Artikels 33(1) PCT, weil der Gegenstand der Ansprüche 1-7 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit im Sinne von Artikel 33(3) PCT beruht.

V-3.1). D1 wird als nächstliegender Stand der Technik angesehen und offenbart ein Verfahren zum Nachweis von Prion-Proteinen umfassend die Schritte: a). eine Behandlung des Prion-Proteins zur Erleichterung der Extraktion oder Bindung an Antikörper, b). das Abfangen von PrP durch PrP-bindende Antikörper und die Inkubation mit einem Detektionsantikörper, und c). die Bestimmung des Signales des an den festen Träger gekoppelten Detektionsantikörper (Ansprüche 1-9). Der Gegenstand der Ansprüche 1-4 unterscheidet sich dadurch, daß β -Faltblatt-bindenden Molekülen zum Abfangen von pathologisch veränderten Prion-Proteinen benützt werden.

Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit der Bereitstellung eines Verfahrens zum Nachweis pathologisch veränderter Prion-Proteinen (PrP^{Sc}), welche eine erhöhte Sensitivität zur PrP^{Sc} aufweisen, gesehen werden.

Die Behauptung der Anmelderin, dass mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens bisher nicht nachweisbare Konzentrationen an pathologisch veränderten Prion-proteine (PrP^{Sc}) zu einem frühen Zeitpunkt im Verlauf der Infektion nachgewiesen werden können, ist nicht mit Daten belegt worden und somit können diese erfindungsbegründende Effekte nicht geltend gemacht werden. Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe bleibt somit der Bereitstellung eines Verfahrens zum Nachweis pathologisch veränderter Prion-Proteinen (PrP^{Sc}) und nicht der Bereitstellung eines verbesserten Verfahrens zum Nachweis pathologisch veränderter Prion-Proteinen (PrP^{Sc}).

D2 offenbart jedoch, daß β -Faltblatt-bindenden Moleküle, oder β -sheet breakers (BSB) zum Nachweis von Prion-assoziierten Enzephalopathien, wie Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE), Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) und Kuru sehr nützlich sein können (Seite 1, Zeile 11-Seite 2, Zeile 7; Seite 11, Zeile 11-15).

Außerdem werden β -Faltblatt-bindende Peptiden in Affinitätschromatografie zum Abfangen von Peptide mit einer Affinität zur β -Faltblatt Strukturen verwendet. Das an die β -Faltblatt-bindende Peptide gebundene Material konnte danach eluiert werden (Seite 36, Zeile 27-Seite 37, Zeile 11). Der Fachmann ist sich der Tatsache, dass PrP^{Sc} einen erhöhten β -Faltblatt-Anteil hat und deswegen eine erhöhte Affinität für β -Faltblatt Strukturen besitzt, bewusst. In diesen Zusammenhang wird auf bzw. Seite 35,

Zeile 1-4 hingewiesen, was für den Fachmann eine deutliche Anregung für die Benutzung der β -Faltblatt-bindenden Peptide im erfindungsgemässen Verfahren darstellt. Daher würde er einfach sein bisheriges Nachweisverfahren mit der Affinitätschromatografie zum Abfangen von Peptiden mit einer Affinität zur β -Faltblatt Strukturen, kombinieren und so zu einem Verfahren zum Nachweis mit der um zu einen Verfahren zum Nachweis pathologisch veränderter Prion-Proteinen (PrP^{Sc}) mit einer erhöhten Sensitivität zur PrP^{Sc} zu gelangen (Siehe D2). Er würde jetzt einfach sein. Demzufolge handelt es sich nur um eine von mehreren naheliegenden Möglichkeiten, aus denen der Fachmann ohne erfinderisches Zutun den Umständen entsprechend auswählen würde, um die gestellte Aufgabe zu lösen, i.e die Bereitstellung eines Verfahren zum Nachweis pathologisch veränderter Prion-Proteinen (PrP^{Sc}). Aus diesem Grund kann die in den Ansprüche 1-4 der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagene Lösung nicht als erfinderisch betrachtet werden (Artikel 33(3) PCT).

V-3.2). Der Stand der Technik beschreibt verschiedene Peptide mit einer β -Faltblatt-bindenden Funktion, u.a. RVVIAN (= chemisch modifizierte SEQ ID No. 1) und GVVIAN (= chemisch modifizierte SEQ ID No. 6) (D3: Seite 931, Spalte 2, Absatz 3; Figur 3 und Seite 935, Spalte 1, Absatz 1), KLVFF (= SEQ ID No. 2) (D4: Zusammenfassung), iA β 5 (= SEQ ID No. 3) (D5: Zusammenfassung und D6: Figur 1; Tabelle 1; Seite 677, Zeile 1-4; Seite 678, Absatz 3).

KLVFF (= SEQ ID No. 2) (D2: Seite 1, Zeile 11-Seite 2, Zeile 7; Seite 35, Zeile 1-4) und iA β 5 (= SEQ ID No. 3) (D5: Seite 16, Spalte 2, Absatz 3) werden sogar zur Behandlung von Prion-assoziierten Erkrankungen verwendet.

Obwohl es sich bei den in D2 bzw. D7 beschriebenen Verfahren um die Verwendung der KLVFF-Sequenz (= SEQ ID No. 2) handelt, scheint das ihnen zugrundeliegende Prinzip allgemein anwendbar zu sein, der Fachmann würde dementsprechende andere β -Faltblatt bindende Peptide wie SEQ ID No. 1, SEQ ID No. 3 und SEQ ID No. 6 ausprobieren. Aus diesem Grund kann auch die Verwendung der Oligopeptide, die eine Aminosäuresequenz gemäß SEQ ID No. 1, SEQ ID No. 3 oder SEQ ID No. 6 haben in einem Verfahren zum Nachweis von PrP^{Sc} gemäß Anspruch 1-4 nicht als erfinderisch betrachtet werden.

V-3.3). D7 offenbart die Verwendung von D-Aminosäuren enthaltenden Peptiden, welche eine Affinität zur β -Faltblatt Strukturen aufweisen. Es sollte bemerkt werden, daß D7 bezüglich der Verwendung von β -Faltblatt-bindenden Moleküle zum Nachweis von Prion-assoziierten Enzephalopathien und der Verwendung von β -Faltblatt-bindenden Molekülen in Affinitätschromatografie zum Abfangen von Peptiden mit einer

Affinität zu β -Faltblatt Strukturen fast identische Kenntnisse offenbart wie **D2** und ebenso als der nächstliegende Stand der Technik angesehen werden kann.

V-3.4). Der Kit zum Nachweis von pathologisch veränderten Prion-Proteinen (PrP^{Sc}) der Patentansprüche 5-7 beruht auf technischen Merkmalen eines bereits als nicht-erfinderisch betrachteten Verfahrens, und wird dementsprechend als für den Fachmann naheliegend angesehen.

V-4). Artikel 33(4) PCT.

Das Verfahren und der Kit zum Nachweis von pathologisch veränderten Prion-Proteinen (PrP^{Sc}) gelten als gewerblich anwendbar, weil ihr Gegenstand hergestellt oder benutzt werden können und erfüllen somit die Erfordernisse des Artikels 33(4) PCT.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Nachweis von pathologisch veränderten Prion-Proteinen (PrP^{Sc}), umfassend die Schritte,
 - a) Inkubieren einer Probe mit einem festen Träger, wobei der feste Träger mit einem β -Faltblatt-bindenden Molekül gekoppelt ist, wobei das β -Faltblatt-bindende Molekül ein Oligopeptid, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oligopeptiden der Aminosäuresequenzen gemäß SEQ ID NO: 1 bis 10, oder ein substituierter heterocyclischer Aromat, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Thioflavin T, Baicalin und Quercitrin, ist.
 - b) Entfernen der nicht an den β -Faltblatt-bindenden Molekülen gebundenen Probenbestandteile, und
 - c) Nachweis pathologisch veränderter Prion-Proteine (PrP^{Sc}) der an den β -Faltblatt-bindenden Molekülen gebundenen Probenbestandteile.
2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Probe vor Schritt a) einer Proteinase-Behandlung unterzogen wird.
3. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der feste Träger ein sphärisches Polymer, eine Plastik-Oberfläche, Kieselgel-beschichtete Glasplatte, Kapillare oder Membran ist.
4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Nachweis mittels eines immunologischen Nachweisverfahrens durchgeführt wird.
5. Kit zum Nachweis von pathologisch veränderten Prion-Proteinen (PrP^{Sc}), umfassend mindestens einen festen Träger gekoppelt mit β -Faltblatt-bindenden Molekülen, Wasch- und Elutionslösungen und einem Nachweissystem.

6. Kit nach Anspruch 5, wobei das Nachweissystem ein immunologisches Nachweissystem ist und einen zweiten festen Träger, der mit einem anti-PrP-Antikörper beschichtet ist, einen Enzym-markierten Zweit-Antikörper und Substrat- und Stopplösungen umfasst.
7. Kit nach Anspruch 5 oder 6, wobei ein fester Träger in einer Einwegsäule gepackt ist und der zweite feste Träger eine Mikrotiterplatte ist.

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

PCT/DE2003/002249



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference LAB-001 PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/DE2003/002249	International filing date (day/month/year) 04 July 2003 (04.07.2003)	Priority date (day/month/year) 04 July 2002 (04.07.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G01N 33/68		
Applicant PRIORITYPE GMBH & CO. KG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.	
2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet.	
<input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).	
These annexes consist of a total of <u>2</u> sheets.	
3. This report contains indications relating to the following items:	
I <input checked="" type="checkbox"/>	Basis of the report
II <input type="checkbox"/>	Priority
III <input type="checkbox"/>	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV <input type="checkbox"/>	Lack of unity of invention
V <input checked="" type="checkbox"/>	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI <input type="checkbox"/>	Certain documents cited
VII <input type="checkbox"/>	Certain defects in the international application
VIII <input type="checkbox"/>	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 13 January 2004 (13.01.2004)	Date of completion of this report 14 October 2004 (14.10.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/03/002249

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

☐ the international application as originally filed☒ the description:

pages 1-13, as originally filed

pages, filed with the demand

pages, filed with the letter of

☒ the claims:

pages, as originally filed

pages, as amended (together with any statement under Article 19

pages, filed with the demand

pages 1-7, filed with the letter of 30 September 2004 (30.09.2004)

☒ the drawings:

pages 1/4-4/4, as originally filed

pages, filed with the demand

pages, filed with the letter of

☐ the sequence listing part of the description:

pages, as originally filed

pages, filed with the demand

pages, filed with the letter of

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language which is:

☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.☐ filed together with the international application in computer readable form.☒ furnished subsequently to this Authority in written form.☒ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.☒ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.☒ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:☐ the description, pages☒ the claims, Nos. 8 and 9☐ the drawings, sheets/fig5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE 92249

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: II

Priority

The international preliminary examination report is established on the assumption that the priority of the application is valid. However, the applicant should note that documents classified "E" or "P, X" in the international search report may become relevant in the national/regional examination phase.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE 92249

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-7	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-7	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-7	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. Prior art

This report makes reference to the following search report citations (D); the same numbering will be used throughout the proceedings:

D1: WO-A-0029850

D2: WO-A-0107473

D3: C. Hetényi et al., *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 12 April 2002, Vol. 292(4), pages 931-936

D4: L.O. Tjernberg et al., *The Journal of Biological Chemistry*, 1997, Vol. 272(9), pages 12601-12605

D5: E.M. Sigurdsson et al., *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 2000, Vol. 59(1), pages 11-17

D6: C. Soto et al., *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1996, Vol. 226, pages 672-680

D7: WO-A-0107474

2. PCT Article 33(2)

No disclosure describes the claimed method of detecting pathologically modified prion proteins (PrP^{Sc}) using the claimed β pleated sheet-binding molecules.

Therefore claims 1 and 5 and claims 2 to 4 and 6 and 7, which refer back to claims 1 and 5, respectively, are novel with respect to documents D1 to D7.

3. PCT Article 33(3)

The present application does not meet the requirements of PCT Article 33(1) since the subject matter of claims 1 to 7 does not involve an inventive step within the meaning of PCT Article 33(3).

3.1 D1 is considered the closest prior art and discloses a method of detecting prion proteins which comprises the following steps:

- a) treatment of the prion protein to facilitate extraction or binding to antibodies;
- b) capture of PrP by PrP-binding antibodies and incubation with a detection antibody; and
- c) determining of the signal from the detection antibody coupled to the solid carrier (claims 1 to 9).

The subject matter of claims 1 to 4 differs therefrom in that β pleated sheet-binding molecules are used to capture pathologically modified prion proteins.

Therefore the problem to be solved by the present invention can be considered that of devising a method of detecting pathologically modified prion proteins (PrP^{Sc}) which have increased sensitivity to PrP^{Sc}.

No data have been provided to support the applicant's assertion that the claimed method enables concentrations of pathologically modified prion proteins (PrP^{Sc}) which hitherto could not be detected to be detected earlier during the course of infection and thus these invention-substantiating effects cannot be justified. Therefore the problem to be solved by the present invention is still that of devising a method of detecting pathologically modified prion proteins (PrP^{Sc}), not the devising of an improved method of detecting pathologically modified prion proteins (PrP^{Sc}).

However, D2 states that β pleated sheet-binding molecules or β sheet breakers (BSB) can be very useful for detecting prion-associated encephalopathies, such as bovine spongiform encephalopathy (BSE), Creutzfeld-Jakob disease (CJD) and Kuru (page 1, line 11, to page 2, line 7; page 11, lines 11 to 15). Moreover, β pleated sheet-binding peptides are used in affinity chromatography to capture peptides that have affinity for β pleated sheet structures. The material bound to the β pleated sheet-binding peptides can then be eluted (page 36, line 27, to page 37, line 11). A person skilled in the art is aware that PrP^{Sc} has a greater β pleated sheet portion and therefore has greater affinity for β pleated sheet structures. In this context, reference is made to page 35, lines 1 to 4, which would clearly prompt a person skilled in the art to use the β pleated sheet-binding peptides in the method according to the invention. He would therefore simply combine the previous detection method with affinity chromatography in order to capture peptides having affinity for β pleated sheet structures, and thus easily arrive at a method of detecting pathologically modified

prion proteins (PrP^{Sc}) having increased sensitivity to PrP^{Sc} (see D2). Therefore this is only one of several obvious possibilities from which a person skilled in the art would choose, according to the circumstances, to solve the problem of interest - devising a method of detecting pathologically modified prion proteins (PrP^{Sc}) - without thereby being inventive. Consequently the solution proposed in claims 1 to 4 of the present application cannot be considered inventive (PCT Article 33(3)).

3.2 The prior art describes various peptides having a β -pleated sheet-binding function, *inter alia* RVVIAN (= chemically modified SEQ ID No. 1) and GVVIAN (= chemically modified SEQ ID No. 6) (D3: page 931, column 2, paragraph 3; figure 3, and page 935, column 1, paragraph 1), KLVFF (= SEQ ID No. 2) (D4: abstract), and iA β 5 (= SEQ ID No. 3) (D5: abstract; and D6: figure 1; table 1; page 677, lines 1 to 4; page 678, paragraph 3).

KLVFF (= SEQ ID NO. 2) (D2: page 1, line 11, to page 2, line 7; page 35, lines 1 to 4) and iA β 5 (= SEQ ID No. 3) (D5: page 16, column 2, paragraph 3) are even used to treat prion-associated diseases.

Although the methods described in D2 and D7 concern the use of the KLVFF sequence (= SEQ ID No. 2), the underlying principle appears to be generally applicable, and a person skilled in the art would accordingly try out other β pleated sheet-binding peptides, such as SEQ ID No. 1, SEQ ID No. 3 and SEQ ID No. 6. Therefore, the use of the oligopeptides having an amino acid sequence according to SEQ ID No. 1, SEQ ID No. 3 or SEQ ID No. 6 in a method of detecting PrP^{Sc} according to claims 1 to 4 cannot be considered inventive.

3.3 D7 discloses the use of peptides containing D-amino acids having affinity for β pleated sheet structures. It should be noted that, as concerns the use of β pleated sheet-binding molecules for detecting prion-associated encephalopathies and the use of β pleated sheet-binding molecules in affinity chromatography for capturing peptides having affinity for β pleated sheet structures, **D7** discloses practically the same information as **D2** and can likewise be considered the closest prior art.

3.4 The kit for detecting pathologically modified prion proteins (PrP^{Sc}) according to claims 5 to 7 is based on technical features of a method which is considered non-inventive, and is accordingly considered obvious for a person skilled in the art.

4. PCT Article 33(4)

The method and kit for detecting pathologically modified prion proteins (PrP^{Sc}) are considered to have industrial applicability since their subject matter can be made or used. They thus meet the requirements of PCT Article 33(4).

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☒ **OTHER:** Text cut out by Hole punch

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.